

SULLE RIVISTE DI TUTTO IL MONDO

Oltre 5 milioni di donne vittime di complicanze degli aborti

Prima della legalizzazione della interruzione volontaria della gravidanza (IVG), avvenuta in Francia 30 anni fa, migliaia di donne venivano ricoverate in ospedale per complicanze di aborti clandestini, e alcune centinaia ne morivano. Questa situazione appare come l'immagine di un tempo ormai passato, eppure non è che il pallido riflesso di ciò che si osserva anche oggi nella maggior parte del pianeta.

A causa delle insufficienze delle infrastrutture sanitarie e della pianificazione familiare nei Paesi più poveri, delle proibizioni legali che riguardano il 40% delle donne che vivono nei Paesi in via di sviluppo, e dell'obbrobrio nei confronti della IVG che regna in numerose regioni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente stimato in 19 milioni il numero degli aborti non-medici praticati ogni anno nel mondo e che provocano 68.000 decessi, vale a dire 1/8 della mortalità correlata alla gravidanza.

Una epidemiologa americana ha cercato di valutare meglio la morbosità legata a questi aborti non-medicalizzati a livello planetario. Questi aborti sono provocati in diverse maniere, sia con l'introduzione in vagina di oggetti solidi e di sostanze ritenute abortive, sia con l'ingestione di prodotti abortivi, sia, più recentemente, con l'utilizzazione, da parte di operatori non professionali, di farmaci che favoriscono l'aborto, come le prostaglandine.

Il lavoro di Susheela Singh si è basato su studi condotti sui ricoveri ospedalieri in 13 Paesi poveri rappresentativi di Africa, Asia e Sudamerica. Globalmente, il tasso annuale di ospedalizzazioni per complicanze di aborti non medicalizzati andava dal 3 per 1.000 del Bangladesh al 15 per 1.000 dell'Egitto, con una media del 5,7 per 1.000. Estrapolate alla totalità della popolazione mondiale, queste cifre lasciano pensare che 5 milioni di donne sarebbero ricoverate ogni anno per queste complicanze (esclusa la Cina, in cui l'aborto è autorizzato e oggetto di interventi medici).

Occorre sottolineare che questi 5 milioni di donne rappresentano soltanto la parte emergente dell'iceberg, poiché in numerosi Paesi tra i più poveri molte donne, e in particolare quelle che vivono nelle zone rurali, non hanno accesso agli ospedali.

Secondo Susheela Singh, la lotta contro questo flagello dovrebbe dunque diventare una priorità sanitaria internazionale, la quale passa non solo attraverso una politica vigorosa di pianificazione familiare mirante a ridurre le richieste di aborto, ma anche attraverso dei

programmi che permettano alle donne di accedere alle tecniche di IVG medicalizzate nelle condizioni legali di ciascuno Stato, in quanto questa inchiesta ha dimostrato che gli aborti clandestini restano assai numerosi anche nei Paesi in cui l'IVG è autorizzata.

(Singh S. *Hospital admissions resulting from unsafe abortion: estimates from 13 developing countries. Lancet. 2006;368:1887-92*).

Effetti modesti della supplementazione calcica sul rischio fratturativo nella donna anziana

Il calcio è il principale costituente del tessuto osseo. Per questo, la supplementazione calcica è da lunga data raccomandata nel trattamento preventivo e curativo dell'osteoporosi. È chiaro che questo catione bivalente ha effetti positivi sulla densità minerale ossea (DMO) nella donna in menopausa, ma questi sembrano essere ben modesti, a giudicare dai risultati degli studi pubblicati, condotti oltretutto per tempi relativamente brevi (≤ 2 anni). È dunque difficile trarre conclusioni sugli effetti a lungo termine della supplementazione calcica.

Un trial randomizzato ha, per parte sua, incluso 1.471 donne in menopausa in apparente buona salute (età, 74 ± 4 anni), alcune delle quali hanno ricevuto per 5 anni 1 g/die di citrato di calcio. Il follow-up è stato realizzato in condizioni ottimali nel 90% delle partecipanti allo studio. L'aderenza alla terapia è stata dell'ordine del 55-58%.

La supplementazione calcica ha un effetto benefico sulla DMO misurata, in condizioni basali e dopo 5 anni, a livello della colonna vertebrale (+1,8% rispetto al placebo), del femore (+1,6%), e dell'intero corpo (+1,2), secondo il principio dell'intenzione al trattamento. Le cifre corrispondenti, nell'analisi per protocollo, sono rispettivamente del 2,3, 2,8 e 1,8%.

Al termine del follow-up sono state contate 425 fratture in 281 donne. Il rischio relativo di fratture sintomatiche è stato stimato pari a 0,90 per tutte le sedi considerate insieme, a 0,72 per gli schiacciamenti vertebrali, a 3,55 per le fratture del femore, e a 0,65 per quelle dell'avambraccio. Nell'analisi per protocollo, le cifre corrispondenti sono, rispettivamente, 0,86, 0,62, 3,24 e 0,45.

La riduzione della statura è stata minore nel gruppo del calcio ($P = 0,03$).

Nella donna anziana, la supplementazione calcica diminuisce la perdita ossea e frena il turnover osseo, ma gli effetti sul rischio fratturativo sembrano essere modesti e variabili, avendo l'aderenza media al trattamento forse un qualche ruolo in questi risultati deludenti.

(Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med.* 2006;119:777-85).

Per comprendere meglio la fragilità dei cuori femminili!

Le donne sono relativamente protette nei confronti delle malattie cardiovascolari fino alla menopausa. In compenso, nelle donne in menopausa il rischio di queste patologie si porta allo stesso livello di quello degli uomini. Per di più, nelle donne che soffrono di insufficienza cardiaca o di coronaropatie, la prognosi è meno buona di quella dei loro omologhi maschili. Come spiegare questi dati di fatto?

Numerose sono le ipotesi formulate al riguardo. In primo luogo, si è visto che le donne con antecedenti cardiaci sono studiate meno bene (o meno rapidamente), ma anche meno ben trattate, degli uomini. Studi condotti in questi ultimi anni hanno infatti dimostrato che le donne fruivano di un numero più limitato di esami complementari e avevano una minore probabilità di vedersi proporre, in caso di infarto, un intervento di riperfusione miocardica o, in quello di insufficienza cardiaca, un trattamento con betabloccanti o con inibitori dell'enzima di conversione. Uno studio presentato al Meeting annuale 2006 dell'*American Heart Association* (1) dimostra che questa eterogeneità di trattamento è sempre di attualità. In questo studio di prevenzione secondaria ($n = 2.462$), le donne avevano dei livelli di colesterolo-LDL significativamente più alti di quelli degli uomini (135 mg/dL vs 116 mg/dL; $P < 0,001$), ed erano anche più anziane (62,2 anni vs 59,4 anni; $P < 0,001$) e più spesso ipertese (68,1% vs 56,1%; $P < 0,001$). Quanto al trattamento, rispetto agli uomini esse fruivano meno spesso di una terapia antiaggregante piastrinica (76,6% vs 85%; $P < 0,001$) e ipocolesterolemizzante (62,6% vs 67,1%; $P = 0,04$).

Il testosterone sul banco degli accusati

Nel corso del Congresso sono stati proposti anche altri elementi di riflessione. In particolare, i risultati di uno studio eseguito da Laughlin e coll. su 678 donne in menopausa dell'età media di 72 anni, seguite per 20 anni, indicano che "basse dosi di testosterone potrebbero aumentare il rischio cardiovascolare delle donne in menopausa" (2).

La prevalenza e l'incidenza di eventi cardiovascolari e la mortalità per tale causa delle donne con un basso livello di testosterone (< 80 pg/mL) erano infatti ben superiori a quelle delle donne in cui questo era più elevato. Questi risultati rimangono significativi dopo ag-

giustamento per i fattori di rischio cardiovascolare classici e per i livelli plasmatici di differenti ormoni (estradiolo, SHBG, adiponectina, leptina...).

Una storia di stress?

Un altro studio presentato al Meeting mette in evidenza il ruolo dello stress (3). In questo lavoro, condotto in soggetti vittime di infarto miocardico ($n = 1.045$, di cui il 28% donne), le complicanze a breve termine erano in effetti più frequenti nelle donne che negli uomini (30,4% vs 22%; $P = 0,008$). Ciò potrebbe trovare spiegazione, secondo gli Autori, nel livello di ansia delle donne, significativamente superiore a quello degli uomini in caso di sopravvenute complicazioni (estensione o recidiva dell'infarto, turbe gravi del ritmo, shock cardiogeno o insufficienza cardiaca acuta). Ma, una buona notizia: la somministrazione di ansiolitici riduce il tasso di complicanze sia negli uomini... che nelle donne.

* * *

Le cause di questa ineguaglianza tra uomini e donne sono probabilmente multifattoriali. Comunque, è necessario caratterizzarle meglio intensificando le ricerche in questo campo. Sarebbe anche ora di torcere il collo a certe idee acquisite che considerano, ad esempio, le malattie cardiovascolari appannaggio del sesso maschile, laddove invece rappresentano la prima causa di morte delle donne europee, davanti alle neoplasie maligne, e in particolare al cancro del seno.

(1. Cho L, et al. Gender difference in utilization of secondary preventive measures in patients with coronary artery disease. *American Heart Association Scientific Sessions 2006, Chicago, 12-15 novembre 2006.*

2. Laughlin GA, et al. Low testosterone levels are associated with increased risk of coronary heart disease mortality in older women. *American Heart Association Scientific Sessions 2006, Chicago, 12-15 novembre 2006.*

3. Jensen LA, et al. Explaining women's worse prognosis after acute myocardial infarction. *American Heart Association Scientific Sessions 2006, Chicago, 12-15 novembre 2006.*

Ovariectomia bilaterale fortuita: non nelle donne con meno di 45 anni

Negli Stati Uniti, l'ovariectomia bilaterale (OB) viene di solito praticata in occasione dell'isterectomia. In questo studio di coorte su base di popolazione sono state seguite donne che nel 2002 avevano almeno 40 anni e che prima della menopausa avevano subito una OB nel periodo 1950-1987, insieme a una coorte di donne

appaiate per età e con ovaie intatte. Delle 1.091 donne valutabili sottoposte a OB, il 51% era stato operato per una patologia ovarica benigna, e le rimanenti a scopo profilattico. Le donne sono state seguite per un tempo mediano di 25 anni dopo l'intervento chirurgico.

Complessivamente, nelle donne sottoposte a OB la mortalità era simile a quella delle donne non operate. Ulteriori analisi hanno rivelato che, rispetto alle donne con ovaie intatte, il rischio di morte non aumentava in quelle che erano state sottoposte ad ovariectomia profilattica prima dell'età di 45 anni. Tuttavia, in queste ultime la mortalità aumentava in maniera significativa [hazard ratio (HR), 1,67]. Questa più elevata mortalità era massima (HR, 1,93) in quelle che avevano subito una OB, ma non avevano eseguito terapia con estrogeni prima dei 45 anni. Cosa sorprendente, l'aumentata mortalità registrata in queste donne includeva tumori correlati agli estrogeni (ad esempio, della mammella e dell'utero), nonché tutte le altre cause di morte non-neoplastiche.

(Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. *Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women. A population-based cohort study. Lancet Oncol.* 2006;7:821-8).

Le primipare sono a rischio di disturbi mentali post-parto

Le madri primipare sono a rischio di depressione, schizofrenia ed altri disordini mentali durante i primi mesi successivi al parto, ma i padri non risultano parimenti a rischio. Gli studi sui disordini post-parto nelle madri sono stati focalizzati prevalentemente sulla depressione o sulle psicosi, ma finora nessuno di essi aveva incluso l'intero spettro dei disordini mentali. Alcuni studi avevano rilevato che gli uomini presentano sintomi depressivi dopo essere divenuti padri, ma non avevano documentato se tale tendenza superasse quella del sesso maschile in generale. La depressione post-parto è molto comune nelle madri, interessando un caso su sette, ed ha conseguenze a breve e lungo termine per il bambino: sarebbe opportuno implementare lo screening due settimane dopo il parto, e comunque non oltre le 12 settimane dopo, onde identificare episodi di importanti disordini dell'umore e di altre patologie mentali. L'implementazione rapida del trattamento è prudente in quanto gli episodi riguardanti l'umore possono essere prolungati, e le loro complicazioni psicosociali aumentano con la loro durata.

(Munk-Olsen T, Munk Laursen T, Bøcker Pedersen C, Mors O, Mortensen PB. *New Parents and Mental Disorders: A Population-Based Register Study JAMA.* 2006;296:2582-9 e 2616-8).

L'esposizione al dietilstilbestrolo in utero legata alla menopausa precoce

Le donne esposte *in utero* al dietilstilbestrolo (DES) hanno una aumentata probabilità di andare incontro a una menopausa precoce.

Elizabeth E. Hatch, della *Boston University School of Public Health*, e coll. hanno condotto uno studio su 4.210 donne esposte al DES e su 1.829 soggetti di controllo non esposti. Questi Autori hanno trovato che le donne del primo gruppo avevano, rispetto a quelle non esposte, una probabilità superiore del 50% di andare incontro a una menopausa precoce.

L'effetto era dose-dipendente. Nei soggetti esposti a oltre 10.000 mg, il rischio era più che doppio. Le donne maggiormente colpite erano le figlie di quelle della coorte di Dieckmann che presero parte a un trial clinico del DES all'inizio degli anni '50.

È questo il primo studio che indica come in una donna l'età della menopausa possa essere influenzata dalla esposizione a sostanze chimiche *in utero*. "Oltre la metà della coorte è ancora in premenopausa, e pertanto il problema va rivalutato quando la maggior parte delle donne saranno entrate in menopausa, per verificare che il dato è ancora evidente quando la coorte invecchia", concludono gli Autori.

"Gli studi futuri dovranno valutare altre esposizioni *in utero*, ad esempio ad altri composti che agiscono sulle funzioni endocrine o al fumo materno, in rapporto alla durata della vita fertile".

(Hatch EE, Troisi R, Wise LA, et al. *Age at natural menopause in women exposed to diethylstilbestrol in utero. Am J Epidemiol.* 2006;164:682-8).

Il rischio di cancro della mammella in un sottogruppo di donne che usano contraccettivi orali

Secondo una nuova meta-analisi, i contraccettivi orali (CO) si associano a un piccolo aumento del rischio di cancro della mammella in periodo premenopausale, specialmente in quelle che li hanno usati per almeno 4 anni prima di una gravidanza a termine.

Chris Kahlenborn e coll., dell'*Altoona Hospital*, in Pennsylvania, hanno eseguito una meta-analisi di 34 studi condotti a partire dal 1980. I ricercatori hanno trovato che i CO erano associati in generale a un rischio leggermente aumentato di cancro del seno [odds ratio (OR), 1,19]. In studi che fornivano dati separati per le utilizzatrici di CO nullipare e per quelle che avevano partorito, essi hanno osservato OR di 1,29 e 1,24, rispettivamente. Il rischio era massimo nelle

donne che avevano partorito e che avevano fatto uso di CO per almeno 4 anni prima di una gravidanza a termine (OR, 1,52).

“Sebbene i contraccettivi orali sembrano essere cancerogeni, il rischio relativo è piccolo, e quello assoluto (eccesso di tumori al seno dovuto alla esposizione agli CO) è molto piccolo”, afferma l'Autore di un editoriale di accompagnamento. “Dal punto di vista epidemiologico e di sanità pubblica, dobbiamo continuare a seguire l'epidemiologia dell'uso dei CO e gli esiti per quanto riguarda la salute, tenuto conto del diffuso impiego di questi composti e del loro alto potenziale di influenzare sia positivamente che negativamente la salute delle donne. Questo studio mette in rilievo la necessità di una stretta valutazione dell'uso dei CO prima della prima gravidanza a termine...”.

(Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, et al. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2006;81:1290-302).

Emicrania e contraccettivi orali

I contraccettivi orali aumentano il rischio di emicranie e cefalee in genere nelle donne che ne fanno uso. Alcune donne hanno emicranie durante il ciclo, quando i livelli di estrogeni calano. Queste donne hanno anche maggiori possibilità di presentare emicranie quando assumono contraccettivi orali, dato che questi agenti possono aumentare i livelli di estrogeni fino a quattro volte il normale, determinando una caduta particolarmente aspra dei loro livelli durante il ciclo. Gli studi che hanno investigato i collegamenti fra uso di contraccettivi orali ed emicrania hanno portato finora a risultati discordanti. Una soluzione per questo problema potrebbe consistere nell'uso di estrogeni per via transdermica due o tre giorni prima dell'inizio del ciclo, oppure assumerli per tre mesi consecutivi in modo da andare incontro ad emicrania solamente quattro volte all'anno anziché ogni mese.

(Neurology 2006;66:349-53).

La polluzione dell'aria uccide le donne in postmenopausa

Secondo i dati di un recente, vasto studio prospettico di coorte condotto in una popolazione della *Women's*

Health Initiative, nelle donne in postmenopausa l'esposizione a lungo termine all'inquinamento dell'aria da polveri sottili aumenta in maniera significativa l'incidenza di malattie cardiovascolari e la mortalità per tali cause.

Gli Autori hanno seguito per circa 6 anni oltre 65.000 donne in postmenopausa senza precedenti malattie cardiovascolari, di 36 aree metropolitane degli Stati Uniti. Circa 1.800 donne hanno avuto un evento cardiovascolare. Gli Autori hanno calcolato che ogni aumento di 10 µg/m³ delle polveri sottili inquinanti l'aria, aumentava il rischio di un primo evento cardiovascolare (fatale, non-fatale, coronarico, cerebrovascolare) del 24% [hazard ratio (HR), 1,24] e quello di morte per tali cause del 76% (HR, 1,76).

Le associazioni erano più forti con il crescere del grado di obesità. Mentre il meccanismo della associazione rimane incerto, i risultati di questo studio indicano che gli effetti possono essere peggiori di quanto non si sospettasse in precedenza, e che va quindi compiuto ogni sforzo per limitare l'esposizione di lunga durata a questi tipi di agenti inquinanti.

(Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. N Engl J Med. 2007;356:447-58).

Stress materno e peso fetale a metà gestazione

In precedenti ricerche è stato esaminato l'effetto del distress psicologico prenatale sulla prematurità e sul peso alla nascita, ma in nessuno di essi ne è stato valutato l'effetto sul peso del feto nelle donne a metà gestazione.

Gli Autori hanno studiato 98 donne (età media, 26 anni) tra la 16^a e la 29^a settimana di gravidanza. Nel corso di un'unica visita, essi hanno stimato il peso del feto per mezzo dell'ecografia; lo stress, la depressione e l'ansia della madre mediante 3 questionari autosomministrati; e raccolto campioni di urina per il dosaggio dei livelli di noradrenalina e cortisolo. Nell'analisi che ha ricercato la varianza indipendente delle variabili sociodemografiche, del distress psicologico e dei parametri biochimici, soltanto il cortisolo prenatale era significativamente associato al peso fetale.

(Diego MA, Jones NA, Field T, et al. Maternal psychological distress, prenatal cortisol, and fetal weight. Psychosom Med. 2006;68:747-53).